

L1 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2001 ACS  
 ACCESSION NUMBER: 113:71335 CA Full-text  
 TITLE: Synergistic compositions for the treatment of  
 bronchial asthma, comprising  $\beta$ 2-mimetics  
 INVENTOR(S): Heuer, Hubert  
 PATENT ASSIGNEE(S): Boehringer Ingelheim K.-G., Fed. Rep. Ger.  
 SOURCE: Ger. Offen., 4 pp.  
 CODEN: GWXXBX  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 3815480	A1	19891116	DE 1988-3815480	19880506
JP 02011525	A2	19900116	JP 1989-113527	19890502
EP 341559	A2	19891115	EP 1989-107970	19890503 <-
EP 341559	A3	19900509		
R: AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE				
ZA 8903261	A	19910130	ZA 1989-3261	19890503
IL 90181	A1	19930708	IL 1989-90181	19890504
DK 8902203	A	19891107	DK 1989-2203	19890505
AU 8934063	A1	19891109	AU 1989-34063	19890505
AU 614362	B2	19910829		
HU 50291	A2	19900129	HU 1989-2181	19890505
HU 205009	B	19920330		

PRIORITY APPLN. INFO.: DE 1988-3815480 19880506

AB Compns. comprising  $\beta$ 2-mimetics and blood platelet-aggregation factor (PAF) antagonists are synergistic drugs for the treatment of bronchial asthma. An inhalation aerosol comprised fenoterol-HBr 0.02, Web-2086 0.10 soya lecithin 0.20 and propellant to 100.00 parts by weight Propranolol (0.1 mg/kg; i.v.) increased the sensitivity of mice to PAF (30 mg/kg; i.v.). The survival of these mice was enhanced by fenoterol (0.01 mg/kg; i.p.) or Web-2086 (0.05 mg/kg; i.p.) and even more so by joint administration of fenoterol and Web-2086.



12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89107970.9

22 Anmeldetag: 03.05.89

51 Int. Cl. 4: **A61K 45/06 , A61K 31/55 ,**  
**/(A61K31/55,31:135,31:44,**  
**31:47,31:415,31:535,31:52,**  
**31:27,31:17)**

30 Priorität: **06.05.88 DE 3815480**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**15.11.89 Patentblatt 89/46**

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

71 Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

84 **BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM**  
**INTERNATIONAL G.M.B.H.**

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

84 **GB**

72 Erfinder: **Heuer, Hubert, Dr.**  
**Am Alten Weg 29**  
**D-6500 Mainz 32(DE)**

54 **Synergistische Kombinationen und ihre Verwendung als Therapeutika.**

57 Bei der Anwendung von  $\beta_2$ -Mimetika gemeinsam mit PAF-Antagonisten bei der Behandlung des Asthma bronchiale wird ein synergistischer Effekt erzielt.

**EP 0 341 559 A2**

## Synergistische Kombinationen und ihre Verwendung als Therapeutika

Die Erfindung betrifft neue Wirkstoffkombinationen aus  $\beta_2$ -Mimetika und PAF-Antagonisten. Durch die gemeinsame Anwendung der Wirkstoffe lassen sich vorteilhafte synergistische Wirkungen bei der Behandlung des Asthma bronchiale erreichen.

Es ist bekannt, daß  $\beta_2$ -Mimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale geeignet sind, insbesondere auch zur Behandlung einer akuten asthmatischen Reaktion. Den durch PAF-induzierten Bronchospasmus sowie die durch PAF bedingten Veränderungen an der Lunge, wie mikrovasculären Leakage, Spätphasenreaktion, Zellinfiltration (Eosinophilie), Störungen der mucozilären Clearance, beeinflussen  $\beta$ -Mimetika jedoch kaum oder gar nicht.

Der plättchenaktivierende Faktor (PAF) hat nach dem heutigen Kenntnisstand als Mediator Bedeutung im Rahmen der Pathophysiologie des Asthma bronchiale; er soll viele Symptome des Asthma bronchiale induzieren und nachahmen können, insbesondere bronchiale Hyperreaktivität, Entzündung der Atemwege mit Oedembildung und Infiltration von Entzündungszellen (Eosinophilie), Störung der Mucussekretion und der mucozilären Clearance und Spätphasenreaktion. An der Induktion eines akuten Bronchospasmus ist PAF nach dem heutigen Stand der Erkenntnis nicht direkt beteiligt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß  $\beta_2$ -Mimetika und PAF-Antagonisten bei der Asthmatherapie synergistisch wirken.

Als  $\beta_2$ -Mimetika können die literaturbekannten Verbindungen dieser Wirkungsrichtung verwendet werden.

Hervorzuheben sind

- (a) 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-1-hydroxy-2-[(4-hydroxyphenyl)isopropylamino]ethan (Fenoterol)
- (b) 4-Amino- $\alpha$ -[tert.-butylamino)methyl]-3,5-dichlorbenzylalkohol (Clenbuterol)
- (c) 2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-6-(1-hydroxy-2-tert-butylaminoethyl)pyridin (Pirbuterol)
- (d) 8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]butyl]-2(1H)-chinolinon(Procaterol)
- (e) 2-(tert.-Butylamino)-1-(4-hydroxy-3-hydroxy = methylphenyl)ethanol (Salbutamol)
- (f) 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-(tert.-butylamino) ethanol (Terbutalin)
- (g) 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- (h) erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on
- (i) 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol
- (k) 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol
- (l) N,N'-Bis[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl]hexamethylendiamin (Hexoprenalin)
- (m) 7-[3-[[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl] amino]propyl]-3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion (Reproterol)
- (n) [5-[2-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]-harnstoff (Carbuterol)
- (o) 2-Chlor- $\alpha$ -[[[(1,1-dimethylethyl)-amino]-methyl] benzylalkohol (Tulobuterol).
- (p) 3-Formylamino-4-hydroxy- $\alpha$ -[N-[1-methyl-2-p-methoxyphenyl)ethyl]-aminomethyl]benzylalkohol semifumarat (Formoterol)
- (g) N-[2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl]-formamid semifumarat
- (r) 2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-6-[1-hydroxy-2-tert. butylaminoethyl)-pyridin dihydrochlorid (Pirbuterol)
- (s)  $\alpha$ [(tert.-Butylamino)-methyl-4-hydroxy-3(methylsulfonyl)methyl]benzylalkohol hydrochlorid (Sulfonterol)
- (t) 5-[2-(tert.-Butylamino)-1-hydroxyethyl]-m-phenylen-bis dimethylcarbammat (Bambuterol)
- (u) 5-[2-(tert.-Butylamino)-1-hydroxyethyl]-m-phenylendiisobutytrat (lbuterol) (v) 4-[2-(tert.-Butylamino)-1-hydroxyethyl]-1,2-phenylen-di-4-toluat (Bitolterol)
- (w) 4-Hydroxy- $\alpha$ [[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]methyl-m-xylen- $\alpha,\alpha'$  diol (Salmeterol)

PAF-Antagonisten sind in großer Zahl beschrieben worden, beispielsweise in den Europa-Anmeldungen 176 927, 176 928, 176 929, 194 416, 230 942, 240 899, 254 245, 255 028, auf deren Inhalt Bezug genommen wird.

Die in diesen Veröffentlichungen offenbarten PAF-Antagonisten eignen sich für die Anwendung gemäß der Erfindung. Hervorzuheben ist die Verwendung von 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3-(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a] [1,4]diazepin (WEB 2086) oder 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]- 4H, 7H-cyclopenta[4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo(4,3-a)[1,4]-diazepin (WEB 2170) (6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[dipropylaminocarbonyl]-4H,7H-cyclopenta-

[4,5]thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Web 2347) oder ihrer Säureadditionssalze sowie der in den oben genannten Europaanmeldungen hervorgehobenen Verbindungen.

Die überraschenden Vorteile der neuen Kombinationen bestehen vor allem darin, daß gegenüber der alleinigen Anwendung von  $\beta_2$ -Mimetika eine geringere Dosis dieser Wirkstoffe ausreicht, wodurch störende Nebenwirkungen der  $\beta_2$ -Mimetika reduziert werden, außerdem ist ein leichteres Ansprechen auf die Therapie festzustellen.

Die Dosis an  $\beta_2$ -Mimetikum und PAF-Antagonist liegt jeweils zwischen 20 % und 95 % derjenigen Dosis, die bei alleiniger Anwendung der Wirkstoffe benutzt wird, wobei vorzugsweise eine höhere Dosierung der einen Komponente (im Rahmen der obigen Angaben) mit einer geringeren Dosierung der anderen Komponente verknüpft wird.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen können in gemeinsamen Formulierungen oder in Form von getrennten Formulierungen in kurzem Zeitabstand verabreicht werden.

Die Formulierung zu gebräuchlichen Anwendungsformen, etwa Tabletten, Dragées, Granulaten, Kapseln, Injektionslösungen, Dosieraerosolen, Inhalationspulvern, erfolgt in an sich bekannter Weise und mit bekannten Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

### 1. Tabletten

5 Gew.-Teile	Wirkstoffkombination gemäß der Erfindung
1 Gew.-Teile	Stearinsäure
194 Gew.-Teile	Traubenzucker

Die Bestandteile werden zu Tabletten von 200 mg verpreßt.

### 2. Inhalationsaerosol

0,02 Gew.-Teile	Fenoterolhydrobromid
0,10 Gew.-Teile	WEB 2086
0,20 Gew.-Teile	Sojalecethin
ad 100,00 Gew.-Teile	Treibgas (Frigen 11, 12 und 114).

Die Mischung wird in Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt, der einzelene Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,12 mg der Wirkstoffkombination abgegeben wird.

### Pharmakologische Untersuchungen

Propranolol (0,1 mg/kg i.v.) steigert die Empfindlichkeit von NMRI-Mäusen gegenüber PAF (30 ng/kg i.v.); die Wahrscheinlichkeit eines PAF-induzierten tödlichen Schocks steigt von 0 % auf 93 %. Diese Wirkung kann dosisabhängig durch  $\beta_2$ -Mimetika oder PAF-Antagonisten verhindert bzw. vermindert werden.

Wie Figur 1 zeigt, wird z.B. die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der gleichzeitigen Anwendung von Fenoterol und WEB 2086 fast auf das Doppelte gegenüber der Summe der Einzelwirkungen gesteigert.

### Ansprüche

1. Synergistisches Mittel zur Behandlung des Asthma bronchiale, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoffe mindestens ein  $\beta_2$ -Mimetikum und mindestens einen PAF-Antagonisten enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das  $\beta_2$ -Mimetikum Fenoterol, Clenbuterol, Pirbuterol, Procaterol, Salbutamol, Tertutalin, Hexoprenalin, Reproterol, Carbuterol, Tulobuterol, 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol, erythro-5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-

2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol oder 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol Formoterol, Sulfonterol, Bambuterol, Ibuterol, Bitolterol, Salmeterol ist.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der PAF-Antagonist WEB 2086, Web 2347 oder WEB 2170, gegebenenfalls in Form eines Säureadditionssalzes, ist.

4. Verwendung von  $\beta_2$ -Mimetika in Kombination mit PAF-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Asthma bronchiale.

5. Verwendung von Fenoterol, Clenbuterol, Pirbuterol, Procaterol, Salbutamol, Tertutalin, Hexoprenalin, Reproterol, Carbuterol, Tulobuterol, 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]-ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol oder 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol Formoterol, Pirbuterol, Sulfonterol, Bambuterol, Ibuterol, Bitolterol, Salmeterol in Kombination mit PAF-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Asthma bronchiale.

6. Verwendung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der PAF-Antagonist WEB 2086, Web 2347 oder WEB 2170 ist, gegebenenfalls in Form eines Säureadditionssalzes, ist.

20

25

30

35

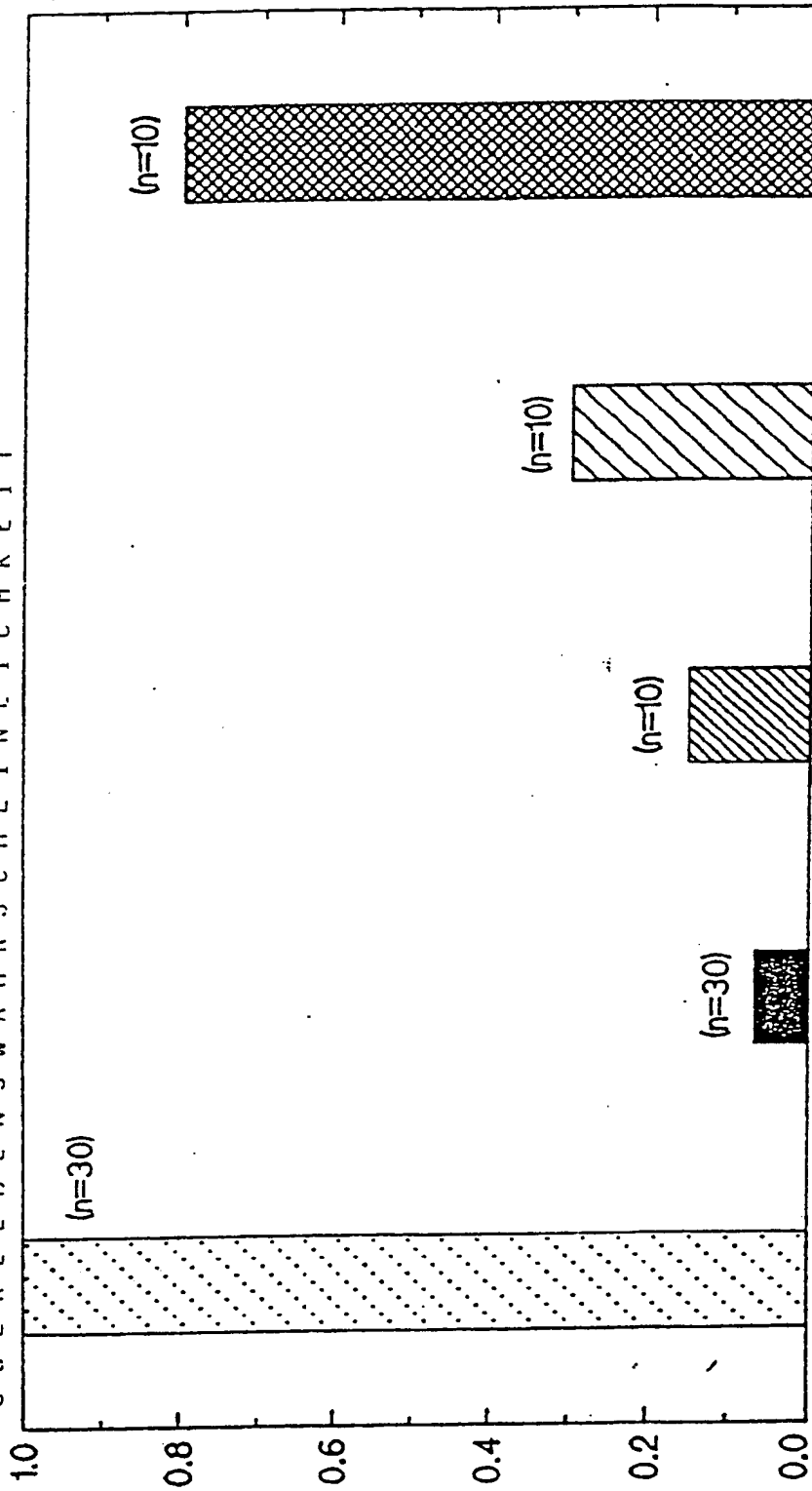
40

45

50

55

ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT



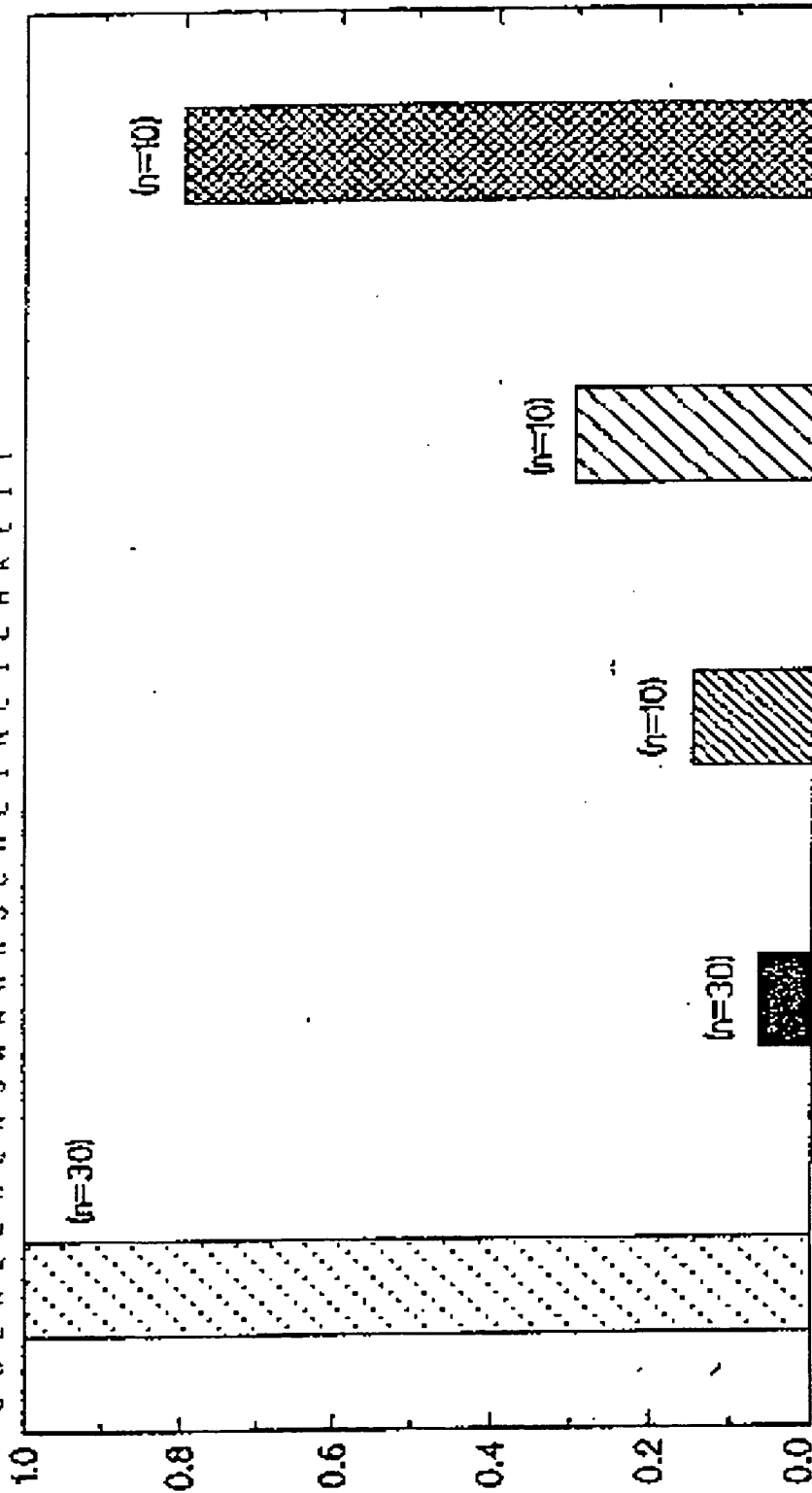
	Kontrolle	WEB 2086	Fenoterol	Fenoterol + WEB 2086
PAF 0.01 mg/kg i.p.	+	+	+	+
Propranolol 0.1 mg/kg i.v.	-	+	+	+

FIGUR 1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT



	Kontrolle	WEB 2086 0.05 mg/kg i.p.	Fenoterol 0.01 mg/kg i.p.	Fenoterol 0.01 mg/kg i.p. + WEB 2086 0.05 mg/kg i.p.
PAF 0.01 mg/kg i.p.	+	+	+	+
Propranolol 0.1 mg/kg i.v.	-	+	+	+

FIGUR 1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)



Eur päisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 341 559  
A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 89107970.9

(22)

Anmeldetag: 03.05.89

(61)

Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 45/06 , A61K 31/55 ,  
//(A61K31/55,31:135,31:44,  
31:47,31:415,31:535,31:52,  
31:27,31:17)**

(30)

Priorität: 06.05.88 DE 3815480

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.11.89 Patentblatt 89/46

(84)

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(68)

Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 09.05.90 Patentblatt 90/19

(71)

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

(84)

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)  
BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL G.M.B.H.**

(84)

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)  
GB**

(72)

Erfinder: **Heuer, Hubert, Dr.  
Am Alten Weg 29  
D-6500 Mainz 32(DE)**

(54)

**Synergistische Kombinationen und Ihre Verwendung als Therapeutika.**

(57)

Bei der Anwendung von  $\beta_2$ -Mimetika gemeinsam mit PAF-Antagonisten bei der Behandlung des Asthma bronchiale wird ein synergistischer Effekt erzielt.

**EP 0 341 559 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 10 7970

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	THE MERK INDEX, 10 Ed. 1983, Merk & Co. Rahway, NJ, USA, Seite 334, Nr. 2316 "Clenbuterol" * Der gesamte Inhalt *	1,2	A 61 K 45/06 A 61 K 31/55 // (A 61 K 31/55 A 61 K 31:135 A 61 K 31:44 A 61 K 31:47 A 61 K 31:415 A 61 K 31:535 A 61 K 31:52 A 61 K 31:27 A 61 K 31:17 )
A,D	DE-A-3 701 344 (BOEHRINGER INGELHEIM KG) * Zusammenfassung *	1,3	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 01-02-1990	Prüfer BERTOCCHI C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1501 03.82 (P0403)